

09/17/98  
Z40

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)
22 July 1998 (22.07.98)

International application No.
PCT/EP97/00395

International filing date (day/month/year)
29 January 1997 (29.01.97)

Applicant
-----------

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al
-----------------------------------

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland
---

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35
----------------------------------

Authorized officer
--------------------

S. Mafla
----------

Telephone No.: (41-22) 338.83.38
----------------------------------

002143832
-----------

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

REC'D	23 APR 1998
WIPO	PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

(Artikel 36 und Regel 7.0 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51331AWOM1XXOO-P Dr.	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP97/00395	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 29/01/1997	Priority date (Tag/Monat/Jahr) 29/01/1996
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/09		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfasst insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I     Grundlage des Berichts
- II     Priorität
- III     Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV     Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V     Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI     Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII     Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII     Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/08/1997	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.04.98
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0. Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Beeck, M Telefon (+49-89) 2399-8473



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP97/00395

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-9                    ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-9                    eingegangen am                    06/03/1998 mit Schreiben vom            03/03/1998

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung,                    Seiten:  
 Ansprüche,                    Nr.:  
 Zeichnungen,                    Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja:                    Ansprüche                    3-9 Nein:                    Ansprüche                    1,2
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja:                    Ansprüche                    6-9 Nein:                    Ansprüche                    1-5
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja:                    Ansprüche                    1-9 Nein:                    Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP97/00395

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

Abschnitt V:

- 1) Die Dokumente werden gemäß ihrer Reihenfolge im Recherchenbericht numeriert.
- 2) Die Verwendung des LHRH-Analogs (D-Trp<sup>6</sup>)-LHRH zur Behandlung von Myomen ist aus dem Dokument D3 bereits bekannt, siehe insbesondere die Zusammenfassung (...particularly when associated with uterine fibroma").

Daher ist der Gegenstand der Patentansprüche 1 und 2 nicht neu.

Es ist für den Fachmann naheliegend, das (D-Trp<sup>6</sup>)-LHRH durch die bekannten LHRH-Analogen des Anspruchs 3 zu ersetzen. Daher beruht der Gegenstand des Anspruchs 3 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Den Wirkstoff oral statt intramuskulär zu verabreichen, ist für den Fachmann naheliegend, so daß auch Anspruch 4 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Weiterhin ist es für den Fachmann naheliegend, als LHRH-Analoge bekannte (siehe Beschreibung) nicht-peptiderge LHRH-Agonisten oder Antagonisten zu verwenden.

Daher beruht auch der Anspruch 5 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

- 3) Der Gegenstand der Patentansprüche 6 bis 9 unterscheidet sich vom Dokument D3 darin, daß das Antiestrogen nicht Tamoxifen, sondern Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate ist

Das Dokument Cancer Research 50, 3189-3192, 1990, das vom Anmelder eingesandt wurde, zeigt, daß Tamoxifen eine Endometriumshyperplasie oder ein Endometriumskarzinom auslösen kann. Die Dokumente D1 bis D3 betreffen aber ausschließlich Kombinationspräparate mit Tamoxifen.

Daher hat es für den Fachmann nicht nahegelegen, Tamoxifen durch Raloxifen,

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP97/00395

Droloxfen, Centchroman oder deren Derivate zu ersetzen.

Daher beruht der Gegenstand der Patentansprüche 6 bis 9 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Abschnitt VII:

Die Patentansprüche 7 und 8 sind identisch.

**Patentansprüche**

1. Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung, das aus der Gruppe der Verbindungen Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate ausgewählt ist, zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein LHRH-Agonist oder ein LHRH-Antagonist ist.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Buserelin, Antide, Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>, Ramorelix, Zoladex oder deren Derivate ausgewählt ist.
- 20 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga oral bioverfügbar ist/sind.
- 25 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein nicht-peptiderger LHRH-Agonist oder -antagonist ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen vom Raloxifentyp ist.
- 30 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in getrennten Darreichungsformen vorliegen.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in getrennten Darreichungsformen vorliegen.
- 35 9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß LHRH-Analogon und Antiöstrogen gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell angewendet werden.

*Replaced by  
Article 34*

**Patent Claims**

1. Pharmaceutical combined preparation comprising two active ingredients one of which is an LHRH analogue or a combination of LHRH analogues and the other of which is an anti-oestrogen having tissue-selective oestrogenic activity.
2. Combined preparation according to claim 1, characterised in that the LHRH analogue is an LHRH agonist or an LHRH antagonist.
3. Combined preparation according to claim 1 or 2, characterised in that the LHRH analogue is selected from the group of compounds Leuprorelin, Cetrorelix, Buserelin, Antide, Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub>, Ramorelix, Zoladex and derivatives thereof.
4. Combined preparation according to any one of claims 1 to 3, characterised in that the LHRH analogue or the combination of LHRH analogues is orally bioavailable.
5. Combined preparation according to any one of claims 1 to 4, characterised in that the LHRH analogue is a non-peptidergic LHRH agonist or antagonist.
6. Combined preparation according to any one of claims 1 to 5, characterised in that the anti-oestrogen is selected from the group of compounds Raloxifen, Droloxifen, Centchroman and derivatives thereof.
7. Combined preparation according to any one of claims 1 to 6, characterised in that the anti-oestrogen is of the Raloxifen type.

8. Combined preparation according to any one of claims 1 to 7, characterised in that the two active ingredients are in separate forms of administration.

9. Combined preparation according to any one of claims 1 to 7, characterised in that the two active ingredients are in joint forms of administration.

10. Process for the manufacture of a pharmaceutical combined preparation, characterised in that an LHRH analogue or a combination of LHRH analogues and an anti-oestrogen having tissue-selective activity are formulated with customary pharmaceutical carriers, excipients and/or additives, separately from one another or together.

11. Process according to claim 10, characterised in that the LHRH analogue or the combination of LHRH analogues and the anti-oestrogen having tissue-selective activity are formulated separately from one another.

12. Process according to claim 10, characterised in that the LHRH analogue or the combination of LHRH analogues and the anti-oestrogen having tissue-selective activity are formulated together.

13. The use of an LHRH analogue or a combination of LHRH analogues, and of an anti-oestrogen having tissue-selective oestrogenic activity, for the treatment of gynaecological disorders, especially for the treatment of endometrioses and myomas.

14. Use according to claim 13, characterised in that LHRH analogue and anti-oestrogen are administered simultaneously and/or in chronological sequence.

15. Packaging unit comprising two spatially separately

packaged active ingredients, one of which is an LHRH analogue or a combination of LHRH analogues and the other of which is an anti-oestrogen having tissue-selective oestrogenic activity, and comprising as third component an information leaflet on the simultaneous and/or chronologically sequential administration of the forms of administration.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>51331AWOM1XX</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 97/ 00395</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>29/01/1997</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>29/01/1996</b>
Anmelder <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.  
 Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3.  In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.

**PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT AUS LHRH-ANALOGA UND ANTIÖSTROGENEN ZUR BEHANDLUNG VON GYNÄKOLOGISCHEN STÖRUNGEN**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. \_\_\_\_\_

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00395

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 13-14**  
**sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen**  
**Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich**  
**auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Nationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00395

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
**IPK 6 A61K38/09 // (A61K38/09, 31:445), (A61K38/09, 31:40), (A61K38/09, 31:135)**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

**IPK 6 A61K**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HORM. RES., 1989, 32/SUPPL. 1 (206-208), SWITZERLAND, XP000671585 ROBERTSON J.F.R. ET AL: "Zoladex in advanced breast cancer" siehe Seite 207, Absatz 3 ---	1-4, 9
X	EUR J CANCER CLIN ONCOL, 25 (4). 1989. 651-654., XP000670742 WALKER K J ET AL: "ENDOCRINE EFFECTS OF COMBINATION ANTIESTROGEN AND LHRH AGONIST THERAPY IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER" siehe Seite 653, Spalte 1 - Spalte 2 ---	1-4 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*' A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*' E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- \*' L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*' O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*' P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Mai 1997	08.07.97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Leherte, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00395

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AM J OBSTET GYNECOL, 164 (5 PART 1). 1991. 1181-1189., XP000670744 MONSNEGO J ET AL: "FIBROCYSTIC DISEASE OF THE BREAST IN PREMENOPAUSAL WOMEN HISTOHORMONAL CORRELATION AND RESPONSE TO LHRH ANALOG TREATMENT" siehe Zusammenfassung -----	1,2

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51331AWOM1XX00-P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP97/00395	International filing date (day/month/year) 29 January 1997 (29.01.1997)	Priority date (day/month/year) 29 January 1996 (29.01.1996)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/09 // (A61K 38/09, 31:445) (A61K 38/09, 31:40) (A61K 38/09, 31:135)		
Applicant <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</b>		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
 This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
These annexes consist of a total of 1 sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
  - I  Basis of the report
  - II  Priority
  - III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - IV  Lack of unity of invention
  - V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - VI  Certain documents cited
  - VII  Certain defects in the international application
  - VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 August 1997 (21.08.1997)	Date of completion of this report 21 April 1998 (21.04.1998)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT/EP97/00395

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages 1 - 9, as originally filed,

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,

Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,

Nos. 1 - 9, filed with the letter of 03 March 1998 (03.03.1998),

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 97/00395

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	3-9	YES
	Claims	1, 2	NO
Inventive step (IS)	Claims	6-9	YES
	Claims	1-5	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

- 1) The documents are numbered in the sequence in which they appear in the search report.
- 2) The use of the LHRH analogue [D-Trp<sup>6</sup>]-LHRH to treat myomas is already known from document D3, see especially the Summary ("... particularly when associated with uterine fibroma").

The subject matter of patent claims 1 and 2 is not therefore novel.

To a person skilled in the art it is obvious to replace [D-Trp<sup>6</sup>]-LHRH by the known LHRH analogues of claim 3. The subject matter of claim 3 does not therefore involve an inventive step.

To a person skilled in the art it is obvious to administer the active ingredient orally instead of intramuscularly. Claim 4 does not therefore involve an inventive step either.

It is likewise obvious to a person skilled in the art to use as LHRH analogues known (see description) non-peptidergic LHRH agonists or antagonists.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 97/00395

Claim 5 does not therefore involve an inventive step either.

- 3) The subject matter of patent claims 6-9 differs from document D3 in that the anti-oestrogen is not tamoxifen but raloxifene, droloxifene, centchroman or derivatives thereof.

The document *Cancer Research* 50, 3189-3192, 1990, which was submitted by the applicants, shows that tamoxifen can cause an endometrial hyperplasia or an endometrial carcinoma. Documents D1-D3 concern only compound preparations with tamoxifen, however.

To a person skilled in the art it was not therefore obvious to replace tamoxifen by raloxifene, droloxifene, centchroman or derivatives thereof.

The subject matter of patent claims 6-9 therefore involves an inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 97/00395

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Patent claims 7 and 8 are identical.

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 38/09 // (A61K 38/09, 31:445) (A61K 38/09, 31:40) (A61K 38/09, 31:135)</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/27863</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>7. August 1997 (07.08.97)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/00395</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>29. Januar 1997 (29.01.97)</b>		(30) Prioritätsdaten: <b>196 04 231.3 29. Januar 1996 (29.01.96) DE</b>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): SCHERRING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).		(72) Erfinder; und <b>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): STÖCKEMANN, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33 a, D-12161 Berlin (DE). MUHN, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, D-13465 Berlin (DE).</b>	
<b>(54) Title:</b> COMBINED PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING LHRH-ANALOGOUS SUBSTANCES AND ANTI-ESTROGENS FOR TREATING GYNAECOLOGICAL DISORDERS			
<b>(54) Bezeichnung:</b> PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT AUS LHRH-ANALOGA UND ANTIÖSTROGENEN ZUR BEHANDLUNG VON GYNÄCOLOGISCHEN STÖRUNGEN			
<b>(57) Abstract</b>  A combined pharmaceutical preparation contains LHRH-analogous substances and anti-estrogens with tissue-selective estrogenic effect. Also disclosed is the use of this combined pharmaceutical preparation to treat gynaecological disorders, in particular endometriosis and myomas.			
<b>(57) Zusammenfassung</b>  Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat aus LHRH-Analoga und Antiöstrogenen mit gewebeselektiver östogener Wirkung sowie seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT AUS LHRH-ANALOGA UND ANTIÖSTROGENEN ZUR BEHANDLUNG VON GYNÄKOLOGISCHEN STÖRUNGEN

5

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Kombinationspräparat aus LHRH-Analoga und Antiöstrogenen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung sowie seine Verwendung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

10

Gynäkologische Störungen bzw. Erkrankungen vermindern in erheblichem Maße die Lebensqualität der Frau und führen dabei häufig, neben zum Teil unerträglichen Schmerzen, zur Infertilität. Eine der häufigsten Erkrankungen der Frau im gebärfähigen Alter (5% bis 10%) ist die Endometriose. Damit verbunden treten starke Schmerzen während der Menstruation und eine eingeschränkte Fertilitätsrate bis hin zur Sterilität auf. Auch im Fall des Myoms, einem gutartigen Geschwulst im Muskelgewebe des Uterus, liegt die Inzidenz hoch (bei 10% bis 25 % der Frauen um die 30 Jahre). Myome können starke abnormale menstruelle Blutungen (Hypermenorrhoe), schmerzhafte Regelblutungen (Dysmenorrhoe) bzw. intermenstruelle Blutungen (Metrorrhagien und Menorrhagien) verursachen und je nach Lage auch zu einer eingeschränkten Fertilität führen. Neben diesen durch Endometriose und Myome bedingten Dysmenorrhoeen treten auch funktionell (durch hormonale und vegetative Störungen) bedingte auf.

15

20

25

30

35

Bei den beschriebenen Krankheitsbildern spielen die gonalen Steroide (Östrogene, Gestagene), die unter der Kontrolle des hypothalamisch-hypophysären Systems stehen bzw. Wachstumsfaktoren (zu denen auch Cytokine zu zählen sind) eine entscheidende Rolle. Eine Behandlung dieser Krankheiten bzw. Störungen erfolgt im allgemeinen mit Hormonen, wie LHRH-Analoga (Lemay, A. et al, Fertil. Steril., 41, 863-871 (1984)). Diese werden von einigen Frauen jedoch nicht nebenwirkungsfrei vertragen. So ist bekannt, daß die Behandlung mit LHRH-Agonisten zu Nebenwirkungen wie z.B. Hypoöstrogenität (Risiko einer Osteoporose) (Dawood, M.Y. et al, Fertil. Steril. 52, 21-25, (1989)) und unter Danazol zu Androgenisierungserscheinungen (Dmowski, W.P. et al, Am.J. Obstet. Gynecol., 130, 41-48 (1978)) führen kann.

Für Myome existiert bisher keine etablierte und validierte medikamentöse Langzeittherapie. Die jetzige medikamentöse Behandlung ist mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden. So führt die Anwendung von LHRH-Agonisten über mehr als sechs Monate zu einem hypoöstrogenen Status der Frauen (Matta, W.H. et al, Br. Med. J., 294, 1523-1525, (1987)) und damit verbunden zu einer Abnahme der Knochendichte, welche das Osteoporose-Risiko (Dawood, M.Y. Int. J. Gynecol. Obstet., 40, 29-42, (1993)) erhöht. Weitere mit dem Östrogenentzug verbundene Nebenwirkungen (Hot-flushes) sind ebenfalls bei Dawood beschrieben.

Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen sind Studien zur Behandlung gynäkologischer Störungen mit LHRH-Analoga und Östrogenen bekannt, - sogenannte Add-Back- oder HRT-Behandlungsschemata. Bisher ist es jedoch nicht gelungen, eine Östrogendosis zu finden, die eine Abnahme der Knochendichte unter LHRH-Agonisten-Therapie vollständig verhindert (Howell, R. et al, Fertil. Steril. 64, 474-481, (1995)), ohne gleichzeitig die Endometriose bzw. das Endometrium zu stimulieren, was zur Endometriumshyperplasie und damit verbunden zu Endometriumskarzinomen führen kann.

Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, ein pharmazeutisches Kombinationspräparat zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen bzw. von Myomen bereitzustellen, mit dem eine Abnahme der Knochendichte verhindert wird und die Nachteile bisheriger Hormonbehandlungen vermieden werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein pharmazeutisches Kombinationspräparat gelöst, das zwei Wirkstoffe umfaßt, wovon der erste Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der zweite Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung ist.

Das LHRH-Analogon ist ein LHRH-Agonist oder -Antagonist.

Im Sinne der Erfindung sind alle LHRH-Antagonisten und LHRH-Agonisten einsetzbar. Bevorzugte LHRH-Analoga sind aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Antide, Buserelin, Ramorelix, Zoladex, 2-(4-Acetylaminophenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno-[2,3-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester und 5-Benzoyl-7-(2,6-di-

fluorobenzyl)-4,7-dihydro-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-2-(4-propionylamidophenyl)-4-oxothieno [2,3-b]-pyridin ausgewählt.

Die Wirkstoffe liegen in aller Regel in getrennten Darreichungsformen oder im Fall von oral bioverfügbaren LHRH-Antagonisten auch in einer gemeinsamen Darreichungsform vor.

Die bevorzugt eingesetzten LHRH-Analoga sind bekannt und in den Patentschriften US 4,005,063 (Leuprorelin), EP-B1 0 299 402 (Cetrorelix), GB 1 523 623 (Buserelin), EP-A 0 451 791 (Ramorelix), WO-A 89/01944 (Antide), WO-A 92/20711 (Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub>), US 4,100,274 (Zoladex) und WO-A 95/28405 2-(4-Acetylaminophenyl)-4,7-dihydro-7-(2-methoxybenzyl)-3-(N-methyl-N-benzylaminomethyl)-4-oxothieno-[2,3-b]-pyridin-5-carbonsäureethylester beschrieben.

Sie werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt und konfektioniert und stehen je nach Anwendungswunsch in oraler oder nasaler Form, als Injektion oder als topisch oder intravaginal anzuwendendes Langzeitpräparat zur Verfügung. Die LHRH-Analoga können erfindungsgemäß als Einzeldosen oder als Depotformen verabreicht werden.

Eine Dosierungseinheit enthält je nach Darreichungsform unterschiedliche Wirkstoffmengen. So werden bei oraler Verabreichung üblicherweise 2μg-20mg LHRH-Analogon pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Verabreichung kann in fester oder flüssiger Form erfolgen. Zur intravenösen, subkutanen, intramuskulären, intranasalen oder intravaginalen Applikation liegen die Mengen der LHRH-Analoga bei 0,02μg-2,5mg pro kg Körpergewicht. Für die parenterale Anwendung wird vorzugsweise eine isotonische Kochsalz- oder Dextrose-Lösung eingesetzt, die gegebenenfalls mit einem Puffer auf einen pH-Wert von 5 bis 9, vorzugsweise auf den pH-Wert des Blutes, eingestellt wird.

Leuprorelin wird vorzugsweise oral in einer Dosierung von 2-100μg/kg Körpergewicht eingesetzt (tägliche Dosierung); eine Tablette enthält vorzugsweise 0,1 bis 5,0mg Leuprorelin. Die Dosis für eine parenterale Anwendung liegt bevorzugt zwischen 0,02 und 1,0μg/kg Körpergewicht.

Der Einsatz von Cetrorelix erfolgt bevorzugt in Form einer physiologischen Kochsalzlösung mit einer Wirkstoffmenge zwischen 0,1-2,5mg/kg Körpergewicht. In der DE 43 42 092 sind auch slow-release-Formulierungen von Cetrorelix beschrieben.

5

Buserelin wird vorzugsweise in den Dosierungen  
0,02-1 $\mu$ g/kg Körpergewicht (intravenös),  
0,02-2 $\mu$ g/kg Körpergewicht (subkutan),  
0,02-10 $\mu$ g/kg Körpergewicht (intramuskulär),  
10 0,1-50 $\mu$ g/kg Körpergewicht (intranasal) und  
10-200 $\mu$ g/kg Körpergewicht (oral) verabreicht.

Ebenso sind wie im Fall von Cetrorelix slow-release Formulierungen möglich. Im Falle eines Implantats enthält dieses 1-6 mg Cetrorelix.

15

Zoladex wird vorzugsweise oral mit einem Gehalt von 50 $\mu$ g-20mg/kg Körpergewicht und parenteral mit einem Gehalt von 0,2 $\mu$ g-100 $\mu$ g/kg Körpergewicht oder mit einem slow-release System (WO-A 93/24150) appliziert.

20

Antide wird wie Cetrorelix in einer Menge von 0,1 - 2,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Die Verabreichung von Ramorelix erfolgt bevorzugt in liposomaler Form.

25

Depotformulierungen für Peptide (Mikropartikel, Implantate) sind u.a. in der EP 0 505 966 und der EP 0 315 875 beschrieben.

Erfindungsgemäß ist die zweite Wirkstoffkomponente des Kombinationspräparates ein Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung.

30

Antiöstrogene Substanzen werden unter anderem in der Tumortherapie eingesetzt.

Unter Antiöstrogenen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung im Sinne der Erfindung werden sogenannte SERM's (selective estrogen-receptor modulators) verstanden, die ihre partialagonistische östrogene Wirkung gewebe- bzw. organgselektiv ausüben.

Erfnungsgemäß können alle Antiöstrogene mit gewebeselektiver östogener Wirkung eingesetzt werden. Vorzugsweise werden solche eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate. Besonders bevorzugt sind Antiöstrogene des Raloxifentyps.

5

Die genannten Antiöstrogene sind bekannt. So handelt es sich z.B. bei Raloxifen um 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[4-(2-piperidinoethoxy)benzoyl]benzo[b]thiophen. In Kombination mit Parathyroidhormon werden Raloxifen und seine Derivate zur Steigerung der Knochenmasse eingesetzt (EP 0 635 270).

10

Der Wirkstoffgehalt des erfundungsgemäß eingesetzten Antiöstrogens liegt je nach Applikationsform bei 0,1 $\mu$ g-10mg Antiöstrogen pro kg Körpergewicht bei täglicher Applikation. Die Antiöstrogene können intravenös, subkutan, intramuskulär, oral, intranasal oder intravaginal verabreicht werden. Auch slow release Formulierungen sind möglich. Die täglich freigesetzte Menge liegt dann ebenfalls im vorstehend genannten Bereich.

15

Die Verabreichung des LHRH-Analogons und des Antiöstrogens an den Patienten kann gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell erfolgen. Es sind verschiedene Behandlungsschemata möglich:

20

1. Das LHRH-Analogon wird mit dem gewebeselektiven Antiöstrogen gleichzeitig über denselben Zeitraum verabreicht. Die Verabreichung ist täglich, alle 3 Tage, wöchentlich oder einmal monatlich über einen Zeitraum von 1 bis 6 Monaten möglich. Auch eine längere Anwendung ist ohne weiteres möglich. Bei einer monatlichen Anwendung ist eine Depotformulierung bevorzugt.

25

2. Das LHRH-Analogon wird zunächst gleichzeitig mit dem gewebeselektiven Antiöstrogen über einen bestimmten Zeitraum verabreicht. Bezuglich der Verabreichungsdauer und -häufigkeit (täglich oder in längeren Abständen) gilt das unter 1. Gesagte Anschließend wird die Behandlung allein mit dem Antiöstrogen weitergeführt.

30

Für Verabreichungsdauer und -häufigkeit gelten ebenfalls die unter 1. gemachten Angaben.

35

3. Die Behandlung mit dem LHRH-Analogon wird über einen bestimmten Zeitraum geführt und abgeschlossen. Das gewebeselektive Antiöstrogen wird im Anschluß daran appliziert. Die Anwendungsdauer und -häufigkeit kann für jede Komponente, wie unter 1. angegeben ist, gewählt werden.

5

Es wurde festgestellt, daß die Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat überraschenderweise die bisher beobachtete LHRH-Analoga-induzierte Knochendichteabnahme verhindert und die in ihrem Wachstum gehemmte Endometriose nicht erneut stimuliert bzw. auch das Wachstum des normalen Endometriums im Uterus nicht anregt.

10

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationspräparat ist insbesondere für eine Langzeitbehandlung von Endometriosen bzw. Myomen und anderen Steroid(sex)-Hormon-abhängigen Erkrankungen geeignet, da einerseits die normalerweise unter einer LHRH-Analoga (Agonisten bzw. Antagonisten)-Behandlung auftretenden Nebenwirkungen vermieden werden und andererseits verlorene Knochenmasse wieder aufgebaut wird (z.B. bei Verabreichung des gewebeselektiven Antiöstrogens nach Beendigung einer LHRH-Analoga-Behandlung). Gleichzeitig wird die Wachstumshemmung der Endometriose aufrechterhalten, ohne daß das Endometrium im Uterus stimuliert wird.

15

20

Als besonders bevorzugt für eine Langzeittherapie hat sich Variante 1 erwiesen.

25

30

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Kombinationspräparat wird zum Beispiel hergestellt, indem die LHRH-Analoga und die Antiöstrogene mit gewebeselektiver östrogener Wirkung getrennt voneinander mit den üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen formuliert werden, wobei die Darreichungsformen der einzelnen Wirkstoffe nicht identisch sein müssen. Es ist z.B. durchaus möglich, daß der eine Wirkstoff des Kombinationspräparates oral verabreicht wird, während der andere Wirkstoff subkutan oder nasal appliziert wird.

Im Falle von oral bioverfügbar LHRH-Analoga können auch beide Wirkstoffe (LHRH-Analoga plus Antiestrogen) gemeinsam zur oralen Verabreichung formuliert werden. Ebenso sind getrennte orale Verabreichungsformen möglich.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verpackungseinheit, die im Falle von peptidergen LHRH-Analoga mindestens drei Bestandteile umfaßt. Sie enthält zwei räumlich getrennt konfektionierte Wirkstoffe, von denen der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination aus LHRH-Analoga ist, und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung ist. Der dritte Bestandteil stellt einen Informationshinweis zur gleichzeitigen und/oder zeitlich sequentiellen Applikation der Darreichungsformen dar.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogens mit gewebeselektiver östrogener Wirkung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.

15 Nachfolgend soll die Erfindung durch Beispiele näher erläutert werden, ohne sie jedoch darauf zu beschränken.

### Ausführungsbeispiele

20

#### **Beispiel 1**

Einfluß von LHRH-Gabe und Raloxifen-Gabe auf eine experimentell erzeugte Endometriose der Ratte

25

1.1. Vergleich der Verabreichung jeweils einer Wirkstoffkomponente alleine mit der gleichzeitigen Gabe der Wirkstoffe (Kombinationspräparat)

30

#### **Methode:**

Endometriumsstücke wurden in verschiedene Bereiche der Bauchhöhle von 60 Tieren transplantiert.

35

Vier Wochen später wurde die Entwicklung der Endometriose (zystische Endometriose-Herde) überprüft.

Die Tiere wurden anschließend über 4 Wochen mit dem LHRH-Antagonisten Antide (0,5 mg/Tier alle 3 Tage s.c.) und Raloxifen (3 mg/Tier pro Tag p.o.) jeweils alleine oder in Kombination beider Verbindungen behandelt. Am Ende wurde die Größe der Endometriose-Herde vor Beginn der Behandlung mit den Werten nach 4 Wochen Behandlung verglichen.

5 Die Kombination aus LHRH-Antagonist plus Raloxifen führte zu einer vollständigen Regression der Endometriose, ohne daß es zu einer signifikanten Abnahme der Knochenmasse kam. Gleichzeitig zeigten sich keine östrogenen Effekte am Uterus (keine Stimulation des Endometriums).

10 Im Vergleich führte die Behandlung mit dem LHRH-Antagonisten allein zwar zu einer vollständigen Regression der Endometriose-Herde, gleichzeitig aber auch zur Reduktion der endogenen Östrogenspiegel, die einer Ovarektomie entsprechen. Es kam zu einer deutlichen Abnahme der Knochendichte bzw. zu einem Anstieg der Osteoklastenaktivität.

15 Eine alleinige Verabreichung von Raloxifen führte zu einer teilweisen Regression der Endometriose.

20 1.2. LHRH-Antagonist Antide und Raloxifen zur gleichzeitigen und zeitlich sequentiellen Verabreichung

25 60 Tiere erhielten die ersten 2 Wochen den LHRH-Antagonist Antide und Raloxifen parallel und die folgenden 2 Wochen Raloxifen allein. Die Dosierungen wurden wie unter 1.1 gewählt.

30 Im Ergebnis war ebenso wie bei gleichzeitiger Gabe der Wirkstoffe eine vollständige Regression der Endometriose ohne signifikante Abnahme der Knochenmasse zu verzeichnen. Gleichzeitig zeigten sich keine östrogenen Effekte am Uterus.

35 1.3. Verabreichung des Kombinationspräparates zeitlich sequentiell

60 Tiere erhielten über 2 Wochen den LHRH-Antagonisten Antide. Nach Abschluß der LHRH-Gabe wurde anschließend 2 Wochen Raloxifen appliziert.

Diese sequentielle Behandlung führte ebenfalls zur 100%igen Regression der Endometriose ohne Abnahme der Knochendichte.

5

### Beispiel 2

In Analogie zu Beispiel 1 wurde an 40 Tieren eine Behandlung mit dem LHRH - Antagonisten Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub> und Droloxifen durchgeführt.

10

Es konnten die gleichen Ergebnisse erzielt werden wie unter Beispiel 1.

15

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutisches Kombinationspräparat umfassend zwei Wirkstoffe, wobei der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogenen Wirkung ist.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein LHRH-Agonist oder ein LHRH-Antagonist ist.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon aus der Gruppe der Verbindungen Leuprorelin, Cetrorelix, Buserelin, Antide, Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-D-Ala-NH<sub>2</sub>, Ramorelix, Zoladex oder deren Derivate ausgewählt ist.
4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga oral bioverfügbar ist/sind.
5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon ein nicht-peptiderger LHRH-Agonist oder -antagonist ist.
6. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen aus der Gruppe der Verbindungen Raloxifen, Droloxifen, Centchroman oder deren Derivate ausgewählt ist.
7. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen vom Raloxifentyp ist.
8. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in getrennten Darreichungsformen vorliegen.

9. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe in gemeinsamen Darreichungsformen vorliegen.
- 5 10. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Kombinationspräparates, dadurch gekennzeichnet, daß man ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und ein Antiöstrogen mit gewebeselektiver Wirkung gemeinsam oder getrennt voneinander mit üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen formuliert.
- 10 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga und das Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung getrennt voneinander formuliert werden.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das LHRH-Analogon oder die Kombination der LHRH-Analoga und das Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung gemeinsam formuliert werden.
- 20 13. Verwendung eines LHRH-Analogons oder einer Kombination von LHRH-Analoga und eines Antiöstrogens mit gewebeselektiver östrogener Wirkung zur Behandlung von gynäkologischen Störungen, insbesondere zur Behandlung von Endometriosen und Myomen.
- 25 14. Verwendung gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß LHRH-Analogon und Antiöstrogen gleichzeitig und/oder zeitlich sequentiell angewendet werden.
- 30 15. Verpackungseinheit umfassend zwei räumlich getrennt konfektionierte Wirkstoffe, von denen der eine Wirkstoff ein LHRH-Analogon oder eine Kombination von LHRH-Analoga und der andere Wirkstoff ein Antiöstrogen mit gewebeselektiver östrogener Wirkung ist, und umfassend als dritten Bestandteil einen Informationshinweis zur gleichzeitigen und/oder zeitlich sequentiellen Applikation der Darreichungsformen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/00395

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/09 // (A61K38/09, 31:445), (A61K38/09, 31:40), (A61K38/09, 31:135)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HORM. RES., 1989, 32/SUPPL. 1 (206-208), SWITZERLAND, XP000671585 ROBERTSON J.F.R. ET AL: "Zoladex in advanced breast cancer" see page 207, paragraph 3 ---	1-4,9
X	EUR J CANCER CLIN ONCOL, 25 (4). 1989. 651-654., XP000670742 WALKER K J ET AL: "ENDOCRINE EFFECTS OF COMBINATION ANTIESTROGEN AND LHRH AGONIST THERAPY IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER" see page 653, column 1 - column 2 ---	1-4 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- 'A' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 May 1997	08.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer  Leherte, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 97/00395

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AM J OBSTET GYNECOL, 164 (5 PART 1). 1991. 1181-1189., XP000670744 MONSONEGO J ET AL: "FIBROCYSTIC DISEASE OF THE BREAST IN PREMENOPAUSAL WOMEN HISTOHORMONAL CORRELATION AND RESPONSE TO LHRH ANALOG TREATMENT" see abstract -----	1,2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No

PCT/EP 97/00395

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Observation: although claims 13 and 14 refer to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and based on the cited effects of the compound/composition.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
  
*[Handwritten mark: a vertical line with a small circle at the top.]*
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
  
*[Handwritten mark: a vertical line with a small circle at the top.]*

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

tales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00395

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
**IPK 6 A61K38/09 // (A61K38/09, 31:445), (A61K38/09, 31:40), (A61K38/09, 31:135)**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBiete**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
**IPK 6 A61K**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENDE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HORM. RES., 1989, 32/SUPPL. 1 (206-208), SWITZERLAND, XP000671585 ROBERTSON J.F.R. ET AL: "Zoladex in advanced breast cancer" siehe Seite 207, Absatz 3 ---	1-4,9
X	EUR J CANCER CLIN ONCOL, 25 (4). 1989. 651-654., XP000670742 WALKER K J ET AL: "ENDOCRINE EFFECTS OF COMBINATION ANTIESTROGEN AND LHRH AGONIST THERAPY IN PREMENOPAUSAL PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER" siehe Seite 653, Spalte 1 - Spalte 2 ---	1-4 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14.Mai 1997	08.07.97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Leherte, C

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

tales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00395

## C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AM J OBSTET GYNECOL, 164 (5 PART 1). 1991. 1181-1189., XP000670744 MONSONEGO J ET AL: "FIBROCYSTIC DISEASE OF THE BREAST IN PREMENOPAUSAL WOMEN HISTOHORMONAL CORRELATION AND RESPONSE TO LHRH ANALOG TREATMENT" siehe Zusammenfassung -----	1.2

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internat. als Aktenzeichen

PCT/EP 97/ 00395

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung:** Obwohl der(die) Anspruch(üche) 13-14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprache Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Publication number : **0 635 270 A1**

(12)

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number : **94305238.1**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> : **A61K 38/29, A61K 31/445**

(22) Date of filing : **18.07.94**

(30) Priority : **22.07.93 US 96480**

(43) Date of publication of application :  
**25.01.95 Bulletin 95/04**

(84) Designated Contracting States :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

(71) Applicant : **ELI LILLY AND COMPANY**  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis Indiana 46285 (US)

(72) Inventor : **Hock, Janet Mary**  
7702 Candlewood Lane  
Indianapolis, Indiana 46250 (US)

(74) Representative : **Tapping, Kenneth George et al**  
Lilly Industries Limited  
European Patent Operations  
Erl Wood Manor  
Windlesham Surrey GU20 6PH (GB)

(54) **Parathyroid hormone and raloxifene for increasing bone mass.**

(57) The present invention includes a method for increasing bone mass in a subject by administration of PTH and raloxifene. Another aspect of the invention is a method for treating bone loss in a subject by administration of PTH and raloxifene. The invention further provides for a composition of PTH and raloxifene for increasing bone mass in a subject. Another aspect of the invention is a composition of PTH and raloxifene for treatment of bone loss in a subject.

EP 0 635 270 A1

FIELD OF THE INVENTION

The instant invention relates to the use of parathyroid hormone (PTH) for increasing bone mass when used with raloxifene. This therapeutic combination treatment results in an enhanced rate of bone formation and an increase in bone mass.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Adams *et al.*, US Patent 5,118,667, discloses the use of bone growth factors in combination with bone re-sorption inhibitors, either simultaneously in one composition or sequentially, to promote bone formation.

Slovik *et al.* (*J. Bone & Min. Res.* 1:377-381, 1986) report the stimulation of bone growth by parathyroid hormone (PTH).

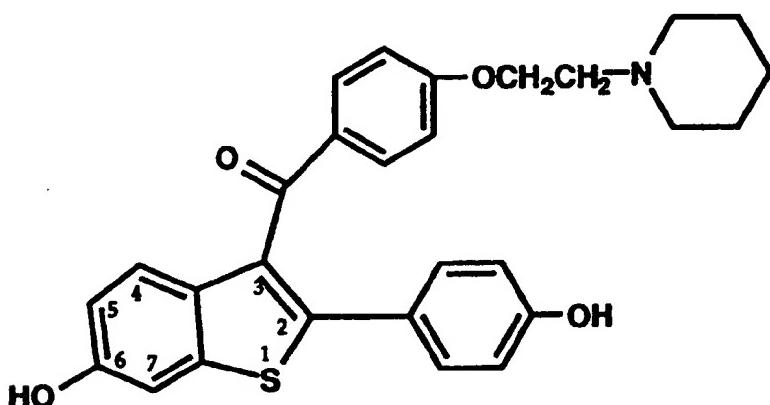
Raloxifene is described in US patent No. 4,418,068. In EP-A-584952 it is disclosed that raloxifene is useful if the inhibition or prevention of bone loss. Raloxifene has the following structure:

15

20

25

30



The present invention offers *in vivo* combination therapy for increasing bone mass through the administration of raloxifene and PTH. This combination provides more effective therapy for prevention of bone loss and replacement of bone than the components alone.

35

Summary of the Invention

The present invention includes a method for increasing bone mass in a subject by administration of PTH and raloxifene.

Another aspect of the invention is a method for treating bone loss in a subject by administration of PTH and raloxifene.

The invention further provides for a composition of PTH and raloxifene for increasing bone mass in a subject.

Another aspect of the invention is a composition of PTH and raloxifene for treatment of bone loss in a subject.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

When raloxifene is referred to it is understood that it includes salts and solvates thereof. When PTH is referred to, it not only includes the complete human hormone but also includes portions which include the portion of the hormone responsible for bone growth promotion, such as PTH 1-34, and analogs in which the amino acid sequence is modified slightly however still retaining bone growth promotion properties, such as PTH-RP..

The term "inhibition of bone resorption" refers to prevention of bone loss, especially the inhibition of removal of existing bone either from the mineral phase and/or the organic matrix phase, through direct or indirect alteration of osteoclast formation or metabolism. Thus, the term "inhibitor of bone resorption" as used herein refers to agents that prevent bone loss by the direct or indirect alteration of osteoclast formation or metabolism.

The term "osteogenically effective" means that amount which effects the formation and differentiation of bone. As used herein, an osteogenically effective dose is also "pharmaceutically effective."

The term "subject" as used herein refers to a living vertebrate animal such as a mammal or bird in need of treatment, i.e., in need of bone repair or replacement. Such need arises locally in cases of bone fracture, non-union, defect, prosthesis implantation, and the like. Such need also arises in cases of systemic bone disease, as in osteoporosis, osteoarthritis, Paget's disease, osteomalacia, osteohalisteresis, multiple myeloma and other forms of cancer, and age-related loss of bone mass.

The term "treatment" as used herein shall mean (1) providing a subject with an amount of a substance sufficient to act prophylactically to prevent the development of a weakened and/or unhealthy state; or (2) providing a subject with a sufficient amount of a substance so as to alleviate or eliminate a disease state and/or the symptoms of a disease state, and a weakened and/or unhealthy state.

Raloxifene may be made by established procedures, such as those detailed in U.S. Patent 4,418,068. PTH may be synthetically or recombinantly prepared by established procedures. PTH 1-34 may be purchased from Bachem of Torrence, California.

Drugs which prevent bone loss, and/or add back lost bone and/or increase bone mass may be evaluated in the ovariectomized rat. This animal model is well established in the art (see, for example, Wronski, et al. (1985) *Calcif. Tissue Int* 37:324-328; Kimmel, et al. (1990) *Calcif Tissue Int* 46:101-110; and Durbridge, et al. (1990) *Calcif. Tissue Int.* 47:383-387; these references were hereby incorporated in their entirety). Wronski, et al. ((1985) *Calcif. Tissue Int.* 43:179-183)) describe the association of bone loss and bone turnover in the ovariectomized rat. Also, Hock et al., describe the use of immature rats ((1988) *Endocrinology*, Vol. 122, pp. 2899-2904).

PTH and raloxifene may be administered sequentially, concurrently, or simultaneously as a single composition to the subject. If administered sequentially, the period between the administration of PTH and raloxifene will typically be one week to one year, and optimally, one week to six months. In a preferred administration scheme, the subject will, after administration of PTH, with or without raloxifene, be administered raloxifene after cessation of administration of PTH.

Pharmaceutical formulations of the invention which include PTH and/or raloxifene for administration will generally include an osteogenically effective amount of the bone growth factor to promote bone growth, in addition to a pharmaceutically acceptable excipient. Suitable excipients include most carriers approved for parenteral administration, including water, saline, Ringer's solution, Hank's solution, and solutions of glucose, lactose dextrose, ethanol, glycerol, albumin, and the like. These compositions may optionally include stabilizers, antioxidants, antimicrobials, preservatives, buffering agents, surfactants, and other accessory additives. PTH and/or raloxifene may also be delivered in an iontophoretic patch. A thorough discussion of suitable vehicles for parenteral administration may be found in E.W. Martin, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Pub. Co., current edition sections relating to the excipient vehicles and formulating being incorporated herein by reference to disclose such). Such formulations are generally known to those skilled in the art and are administered systemically to provide systemic treatment.

If the combination is administered as a single composition, the molar ratio of PTH to raloxifene will be about 10:1 to 1:10, preferably, 5:1 to 1:5, and optimally, 1:1. Furthermore, if administered as a single composition, it may be separate components of the composition, or they may be conjugated to each other.

The precise dosage necessary will vary with the age, size, sex and condition of the subject, the nature and severity of the disorder to be treated, and the like; thus, a precise effective amount cannot be specified in advance and will be determined by the caregiver. However, appropriate amounts may be determined by routine experimentation with animal models. In general terms, an effective dose of PTH for systemic treatment will range from about 0.001 µg/kg to about 10 mg/kg of body weight, per day. An effective dose for raloxifene is about 0.001 mg/kg to 10mg/kg of body weight, per day.

The methods and compositions of the invention are useful for treating bone fractures, defects, and disorders which result in weakened bones such as osteoporosis, osteoarthritis, Paget's disease, osteohalisteresis, osteomalacia, bone loss resulting from multiple myeloma and other forms of cancer, bone loss resulting from side effects of other medical treatment (such as steroids), and age-related loss of bone mass.

In accordance with one method of use, PTH and raloxifene may be administered systemically orally and/or parenterally, including subcutaneous or intravenous injection, and/or intranasally.

In accordance with another method of use PTH may be administered locally to a specific area in need of bone growth or repair, with the concomitant administration of raloxifene at the site, or the administration of raloxifene in a separate vehicle, or, it may be provided locally, with the administration of PTH in a separate vehicle. Thus, the PTH and/or raloxifene may be implanted directly at the site to be treated, for example, by injection or surgical implantation. Suitable carriers include hydrogels, controlled- or sustained-release devices (e.g., an Alzet® minipump), polylactic acid, and collagen matrices. Presently preferred carriers are formulations of atelopeptide collagen containing particulate calcium phosphate mineral components, such as combinations of homologous or xenographic fibrillar atelopeptide collagen (for example Zyderm® Collagen Implant,

available from Collagen Corporation, Palo Alto, Calif.) with hydroxyapatitetricalcium phosphate (HA-TCP, available from Zimmer, Inc., Warsaw, In.).

Dental and orthopedic implants can be coated with PTH in combination with raloxifene, to enhance attachment of the implant device to the bone. Alternatively, PTH can be used to coat the implant, and raloxifene can be administered concomitantly or sequentially in a separate vehicle, and vice versa.

In general, implant devices may be coated with a PTH and/or raloxifene as follows. The PTH (and raloxifene, if desired) is dissolved at a concentration in the range of 0.01 µg/ml to 200 mg/ml in phosphate-buffered saline (PBS) containing 2 mg/ml serum albumin. The porous end of an implant is dipped in the solution and is air-dried (or lyophilized) or implanted immediately into the bony site. The viscosity of the coating solution is increased, if desired, by adding hyaluronate at a final concentration of 0.1 mg/ml to 100 mg/ml or by adding other pharmaceutically acceptable excipients. Alternatively, the solution containing PTH (and raloxifene, if desired) is mixed with collagen gel or human collagen (e.g. Zyderm® Collagen Implant, Collagen Corp., Palo Alto, Calif.) to a final collagen concentration of 2 mg/ml to 100 mg/ml to form a paste or gel, which is then used to coat the porous end of the implant device. The coated implant device is placed into the bony site immediately or is air-dried and rehydrated with PBS prior to implanting, with the objective of maximizing new bone formation into the implant while minimizing the ingrowth of soft tissue into the implant site.

### Examples

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how to use the compositions and methods of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention.

Rats were ovariectomized (OVX) 4 weeks of age and given sc vehicle (v) or hPTH 1-34 (P) at 8µg/100g/d alone or in combination with sc raloxifene (R) at 0.3 mg/100g/d as follows: V 24d; R 24d; P24d; P 12d then V12d; P 12d then R 12d; V12d; the R 12d. Rats were killed on d24, and blood, femurs, lumbar vertebrae and kidneys collected. Bone mass was measured as Ca and dry weight (DW) of distal half femurs; vertebrae were processed for histomorphometry.

As the final body weight of OVX rats given raloxifene was less than that of OVX or intact rats, data were corrected per 100g body weight. Distal half femur Ca and DW was decreased by 15% in OVX compared to sham rats. Bone mass was increased by approximately 25% by raloxifene (R24d) and approximately 42% by PTH24d. The anabolic effect of PTH was lost following withdrawal (P12dV12d). Raloxifene had an additive effect when given concurrently with PTH (65% increase compared to OVX control). Femur length, serum Ca and kidney Ca were comparable between all groups.

				Final Body Wt	Femur Length
Sham-vehicle	(12d)	vehicle	(12d)	201 ± 4	28.6 ± 0.4
OVX-vehicle	(12d)	vehicle	(12d)	241 ± 5a	28.8 ± 0.3
OVX-PTH	(12d)	PTH	(12d)	241 ± 4ac	29.8 ± 0.2
OVX-ralox	(12d)	ralox	(12d)	189 ± 5b	28.5 ± 0.2
OVX-PTH&ralox	(12d)	PTH&Ralox	(12d)	190 ± 4b	28.8 ± 0.2
OVX PTH	(12d)	Vehicle	(12d)	245 ± 4a	29.6 ± 0.3
OVX PTH	(12d)	ralox	(12d)	208 ± 2bc	30.0 ± 1.2
OVX ralox	(12d)	vehicle	(12d)	208 ± 6bc	29.0 ± 0.3

Data expressed as mean ± sem for groups of 8 rats. Significant difference, p<0.05, a vs sham-vehicle c vs OVX ralox (12+12d)

Rats OVX at 4 weeks age and killed at approximately 10 weeks, gain weight more than intact rats of the same age. PTH does not modify this weight gain. Raloxifene prevents weight gain associated with OVX in the presence and absence of PTH. Rats given raloxifene for 12 days and then vehicle for the next 12 days showed less weight gain than OVX controls but more weight gain than rats continued on raloxifene.

Lack of effect on femur length, measure of longitude bone growth means that changes in body weight do not indicate changes in skeletal growth (rats just become leaner).

## BONE MASS AS DRY WT OF DISTAL FEMURS

		<u>1-12</u>	<u>13-24</u>	Total bone <u>DW/100g BW</u>	Total bone <u>Ca</u>	Total bone <u>DW</u>
5	1.	Sham	V	18.5 ± 0.5ab	9.0 ± 0.4ab	37.1 ± 0.8ab
	2.	OVX	V	15.8 ± 0.5abcd	9.3 ± 0.5ab	38.4 ± 1.4ab
	3.	OVX	R	19.7 ± 0.5ab	9.6 ± 0.4ab	37.1 ± 1.2ab
	4.	OVX	P	22.4 ± 0.4b	12.2 ± 0.4	54.2 ± 1.7
10	5.	OVX	P&R	26.1 ± 0.9a	11.6 ± 0.4	49.5 ± 2.0
	6.	OVX	P	16.7 ± 0.3abc	9.9 ± 0.3ab	41.0 ± 1.0ab
	7.	OVX	P	17.8 ± 0.4abcd	10.0 ± 0.7ab	37.1 ± 1.0ab
	8.	OVX	V	16.8 ± 0.4abc	9.0 ± 0.5ab	34.9 ± 1.0ab

p < 0.05, a vs PTH; b vs PTHOR; c vs ralox; d vs OVX

V = vehicle

15 R = raloxifene

P = PTH

Ca      DW = Total bone mass of distal femurs

\* increase between means

20	1.	-3%	-3%
	2.		
	3.	3%	0%
	4.	31%	41%
25	5.	25%	29%
	6.	6%	7%
	7.	7%	-3%
	8.	-3%	-1%

Total bone = sum of cortical and trabecular bone

30

Bone Mass of Distal Femurs				
	Trabecular Bone		Cortical Bone	
	Ca	DW	DW	
35	Sham	5.2 ± 0.2	9.7 ± 0.3	27.4 ± 0.6
	V	4.7 ± 0.3	8.5 ± 0.5	29.9 ± 1.0
40	P	9.3 ± 0.5a	16.5 ± 0.8	37.7 ± 1.5a
	R	5.6 ± 0.4	9.7 ± 0.5	27.5 ± 0.9
45	P&R	7.6 ± 0.6b	13.4 ± 1.06	36.1 ± 1.46
	P-V	5.6 ± 0.1	10.8 ± 0.4	30.2 ± 1.2
	P-R	5.2 ± 0.3	9.1 ± 0.6	28.0 ± 0.7
50	R-V	4.3 ± 1.0	8.6 ± 0.5	26.3 ± 1.1

P< 0.05 a, b vs all other groups. Shows increases in both trabecular and cortical bone i.d

Thus, the treatment of the ovariectomized rats with PTH resulted in increased bone formation. This increase, however, was significantly enhanced by concurrent treatment with raloxifene.

**Claims**

1. The use of parathyroid hormone and raloxifene in the preparation of a medicament useful for increasing bone mass.  
5
2. The use of Claim 1 wherein the molar ratio of parathyroid hormone to raloxifene is 10:1 to 1:10.
3. The use of parathyroid hormone and raloxifene in the preparation of a medicament useful for treating bone loss in a human.  
10
4. The use of Claim 3 wherein the molar ratio of parathyroid hormone to raloxifene is 10:1 to 1:10.
5. The use of raloxifene in the preparation of a medicament useful for increasing bone mass or treating bone loss in a patient receiving concomitant therapy with parathyroid hormone.  
15
6. A pharmaceutical formulation comprising parathyroid hormone, raloxifene, and one or more pharmaceutically acceptable carriers therefor.  
20
7. Parathyroid hormone and raloxifene for combination use for increasing bone mass or treating bone loss in a human.
8. The compounds of Claim 7 wherein parathyroid hormone and raloxifene are administered concurrently.  
25
9. The compounds of Claim 7 wherein parathyroid hormone and raloxifene are administered sequentially.

25

30

35

40

45

50

55



European Patent  
Office

## EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			EP 94305238.1
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. CL 6)
Y	<u>EP - A - 0 197 514</u> (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) * Claims 1,12 *	1,3, 5-7	A 61 K 38/29 A 61 K 31/445
Y, P, D	<u>EP - A - 0 584 952</u> (ELI LILLY AND COMPANY) * Claims 1,2 *	1,3, 5-7	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. CL 6)
			A 61 K
<p>The present search report has been drawn up for all claims</p>			
Place of search <b>VIENNA</b>	Date of completion of the search <b>24-10-1994</b>	Examiner <b>BÖHM</b>	
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS		T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document	
<small>EPO FORM 1503 03/82 (P0001)</small>			